

甲状腺低分化癌細胞株の樹立とその細胞生物学的特徴の検討

著者	手島 仁
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2794号
URL	http://hdl.handle.net/10097/51028

氏 名	てしま じん 手島 仁
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医学科専攻
学位論文題目	甲状腺低分化癌細胞株の樹立とその細胞生物学的特徴の検討

論文審査委員	主査	教授	里見 進	教授	笹野 公伸
		教授	五十嵐 和彦		

論文内容要旨

今回島状構造を呈した甲状腺低分化癌患者の摘出標本から細胞株 DH-14-3 を樹立した、現在まで数年間に渡り安定した継代が可能である。DH-14-3 の培養上清中にはサイログロブリンと甲状腺ホルモンの産生を認め、免疫染色の結果も合わせて DH-14-3 が甲状腺濾胞細胞由来の甲状腺低分化癌細胞株であることを確認した。

更に DH-14-3 の培養上清中には interleukin-6 (IL-6)、IL-8、vascular endothelial growth factor (VEGF)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)、parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) などが確認された。DH-14-3 はその細胞表面にケモカイン受容体の一つである CXC chemokine receptor-4 (CXCR4) や EGF 受容体 (epidermal growth factor receptor) を発現していたことから、これら受容体のリガンドである CXCL12 と EGF を加え、DH-14-3 の増殖能、浸潤能、遺伝子発現の変化、産生物の変化など調べた。EGF は DH-14-3 の IL-8、VEGF、MMP-1 の遺伝子発現と培養上清中への産生を有意に増加させ、in vitro において浸潤細胞数も有意に増加させた。

また DH-14-3 を樹立した症例は遠隔転移として多発骨転移のみを認め、未分化癌に匹敵するほど進行が早く悪性度が高かったことなどの臨床的特徴があった。

甲状腺低分化癌は近年新たに定義され、その細胞株の報告は数例しかなく細胞生物学的特徴に関しても明らかにされていない点が多い。DH-14-3 は数少ない甲状腺低分化癌細胞株であるだけでなく、そこから得られた結果を他の甲状腺癌の細胞株（乳頭癌、濾胞癌、未分化癌など）や他の癌腫の細胞株と比較することは甲状腺低分化癌の細胞生物学的特徴を明らかにし、治療法の開発に結び付く可能性がある。

審査結果の要旨

博士論文題名.....甲状腺低分化癌細胞株の樹立とその細胞生物学的特徴の検討.....

所属専攻・分野名.....医学科 専攻.....先進外科学.....分野.....

氏名.....手島 仁.....

甲状腺低分化癌は近年新たに定義され、その細胞株の報告は数例しかなく細胞生物学的特徴に関しても明らかにされていない点が多い。今回筆者は島状構造を呈した甲状腺低分化癌患者の摘出標本から甲状腺低分化癌細胞株（DH-14-3）を樹立し、現在まで数年間に渡り安定した継代が可能である。甲状腺低分化癌細胞株の樹立はその細胞生物学的特徴の解明していく上で重要な意味を持つと考えられる。DH-14-3 の培養上清中には interleukin-6 (IL-6)、IL-8、vascular endothelial growth factor (VEGF)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)、monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)、parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) などが確認された。DH-14-3 は他の甲状腺癌細胞株（乳頭癌、濾胞癌、未分化癌細胞株）と比較して多くの種類の因子がその上清中に認められた。また DH-14-3 はその細胞表面にケモカイン受容体の一つである CXC chemokine receptor-4 (CXCR4) や EGF 受容体 (epidermal growth factor receptor) を発現していた。EGF 受容体のリガンドである EGF の投与により IL-8、VEGF、MMP-1 の増加を介して DH-14-3 の in vitro での浸潤能を促進することを明らかにした。手術以外に有効な治療法がいまだに無い予後不良な甲状腺低分化癌に対して EGF-EGF 受容体経路や IL-8、VEGF、MMP などが新たな治療の標的になる示唆する結果であると考えられる。また今回 DH-14-3 が種々の液性因子の産性能や受容体発現など多くの細胞学的特徴を持つことを明らかにしたが、他の甲状腺癌細胞株と受容体の発現の程度や産性能を比較することは甲状腺低分化癌の細胞生物学的特徴の解明していく上で重要な役割を持つと考えられる。以上より DH-14-3 は数少ない甲状腺低分化癌細胞株であるだけでなく、甲状腺低分化癌の細胞生物学的特徴を明らかにし、その治療法の開発に結び付く可能性がある有用な細胞株であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。